

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Metastização óssea no cancro do endométrio

Olímpia do Rosário Varela Alves

M

2018



Dissertação de candidatura para conclusão de Mestrado Integrado em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto.

- Caso clínico

Autora: Olímpia do Rosário Varela Alves¹

Orientadora: Dra. Noémia Fátima Salgado Afonso²

¹Estudante do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; número de aluno: 201305934
Endereço eletrónico: olimpiavarela93@gmail.com

²Assistente Hospitalar Graduada de Oncologia Médica, Serviço de Oncologia Médica;
Endereço eletrónico: noemia.afonso@netcabo.pt

Junho, 2018

Autor: Olímpia do Rosário Varela Alves

Olímpia do Rosário Varela Alves

Orientadora: Dr^a Noémia Fátima Salgado Afonso

Noémia Afonso

Data: Maio de 2018

AGRADECIMENTOS

A realização desta Tese de Mestrado apenas foi possível graças contributo e apoio incondicional que tive por parte de determinadas pessoas. Assim, deixo o meu profundo agradecimento à Sra. Dr^a Noémia Afonso, que aceitou ser minha Orientadora e que sempre esteve disponível para colaborar e me ajudar em tudo o que precisei; ao serviço de Anatomia Patológica do Hospital Geral de Santo António na pessoa do Sr. Dr. José Ramón por me ter possibilitado o acesso às imagens da histologia; aos meus pais, pelos valores que me transmitiram, por terem sido sempre o meu pilar, por me ajudarem a tomar decisões importantes na vida e a ultrapassar todas as barreiras com que me deparei em todo o meu percurso académico; aos meus avós maternos por serem um grande exemplo de vida, de amor e de verdade. Por fim, agradeço a todos os meus amigos mais próximos e namorado, que sempre me incentivaram e me ajudaram a erguer a cabeça nos momentos mais difíceis.

A todos, apresento o meu mais sincero e reconhecido agradecimento!

Prefácio

O recurso a casos ou cenários da prática clínica real, permite contextualizar situações médicas de forma a estimular a investigação, discussão e aplicação de conhecimentos, numa perspetiva de medicina baseada na evidência.

A situação clínica de um doente envolve problemas que, frequentemente, ultrapassam o diagnóstico e tratamento específico da doença. Há a considerar a avaliação do doente como um todo, considerando a sua situação familiar, profissional e social, as suas opções, preferências e a preservação da qualidade de vida, individualizando cada decisão.

Com a presente tese pretende-se aplicar conhecimentos “baseados na evidência científica” para avaliação clínica, diagnóstico e tratamento, tendo por base a situação clínica de uma doente. Paralelamente, os diferentes problemas identificados serão abordados numa perspetiva “centrada na doente”.

RESUMO

O cancro do endométrio ocupa, atualmente, o primeiro lugar na lista das doenças malignas ginecológicas mais frequentes no mundo desenvolvido, estando a sua incidência a aumentar.

O prognóstico desta doença é favorável, como acontece com o adenocarcinoma estrogénio-dependente (tipo 1). Está associado a lesão pré maligna de hiperplasia endometrial atípica e representa 70 a 80% de todos os casos. Já o adenocarcinoma independente de estrogénio (tipo 2), que se desenvolve a partir de um endométrio atrófico, representa um tipo de tumor de alto risco que apresenta muitas vezes metástases pélvicas, o que condiciona as terapias efetivas, levando a um pior prognóstico. Geralmente, a doença é diagnosticada numa fase ainda inicial quando a doente procura ajuda médica por hemorragias pós-menopausa. Além deste sinal, pode ainda ocorrer corrimento vaginal anormal, dor pélvica, desconforto ao urinar.

Os locais típicos de metastização deste tipo de cancro incluem a recidiva local pélvica, nódulos pélvicos e para-aórticos, peritónio e pulmões. Enquanto que os atípicos incluem os gânglios linfáticos extra-abdominais, fígado, glândulas supra-renais, cérebro, ossos e tecidos moles.

No diagnóstico da doença metastática, a linfadenectomia é um pilar fundamental, no entanto está associada a um aumento da morbilidade, por isso, a biópsia do gânglio sentinela tem sido utilizada como uma alternativa menos agressiva. Recorre-se também a meios de imagem como a ecografia, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada ou por emissão de positões para avaliação da extensão do tumor.

Relativamente ao tratamento padrão, este consiste, habitualmente, na histerectomia primária e salpingooforectomia bilateral. A estratégia cirúrgica dos gânglios linfáticos depende de fatores histológicos e estadio da doença. O tratamento adjuvante com quimioterapia é adaptado de acordo com a histologia e o estadio.

Neste momento, a atenção será direcionada para o caso clínico de uma mulher diagnosticada com cancro do endométrio, acompanhada no serviço de Oncologia Médica no Centro Hospitalar do Porto, a qual foi sujeita a quimioterapia. No entanto, posteriormente, desenvolveu um tumor de dimensões progressivamente maiores na região dorsal do pé esquerdo. Após estudo intensivo para chegar a um diagnóstico, nomeadamente através de meios complementares imagiológicos, concluiu-se tratar-se de uma metástase óssea que evoluiu para os tecidos moles adjacentes. Este tipo de metástases, por serem atípicas e facilmente confundíveis com outras patologias, podem ser alvo de um diagnóstico errado. Tendo em conta a condição geral da doente e o risco

de ulceração do tumor, foi acordado pela equipa médica, proceder à amputação da metade distal da perna esquerda.

Assim, esta abordagem tem como principais objetivos saber distinguir uma metástase óssea de outra situação de apresentação idêntica; quais os meios de diagnóstico mais adequados para confirmar a suspeita; saber aplicar a abordagem terapêutica que melhores resultados vai apresentar à partida. A elaboração deste caso clínico será feita com recurso ao PubMed e ao registo clínico disponível no processo da doente no Centro Hospitalar do Porto.

Palavras-chave: Metástases ósseas, cancro do endométrio

ABSTRACT

Endometrial cancer currently ranks first in the list of the most common gynecological malignancies in the developed world and its incidence is increasing. The prognosis of this disease is favorable, as is the case with estrogen-dependent adenocarcinoma (type 1). It is associated with a premalignant lesion of atypical endometrial hyperplasia and represents 70% to 80% of all cases. However, estrogen-independent adenocarcinoma (type 2), which develops from an atrophic endometrium, represents a type of high-risk tumor that often presents pelvic metastases, which conditions the effective therapies, leading to a worse prognosis. The disease is usually diagnosed at an early stage when the patient seeks medical help for postmenopausal bleeding. In addition to this signal, there may also be abnormal vaginal discharge, pelvic pain and discomfort during urination. Typical metastatic sites of this type of cancer include local pelvic recurrence, pelvic and para-aortic nodules, peritoneum, and lungs. While atypicals include the extra-abdominal lymph nodes, liver, adrenal glands, brain, bones and soft tissues.

In the diagnosis of metastatic disease, lymphadenectomy is a fundamental pillar, however it is associated with an increased morbidity, therefore sentinel ganglion biopsy has been used as a less aggressive alternative. Imaging media such as ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography or positron emission are also used to assess the extent of the tumor.

Regarding standard treatment, this usually consists of primary hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. The surgical strategy of the lymph nodes depends on histological factors, stage of the disease and characteristics of the patients. Adjunctive treatment with chemotherapy is adapted according to histology and stage.

At this moment, attention will be directed to the clinical case of a woman diagnosed with endometrial cancer, accompanied at the Medical Oncology department at Centro Hospitalar do Porto, who underwent chemotherapy. However, she later developed a progressively larger tumor in the dorsal region of the left foot. After an intensive study to arrive at a diagnosis, in particular through complementary imaging, it was concluded that bone metastasis developed to the adjacent soft tissues. These types of metastases, because they are atypical and easily confused with other pathologies, may be the target of misdiagnosis. Given the general condition of the patient and the risk of ulceration of the tumor, it was agreed by the medical team to amputate the distal half of the left leg.

Thus, the main objective of this approach is to distinguish a bone metastasis from another situation of identical presentation; what are the most appropriate means of diagnosis to confirm suspicion; know how to apply the therapeutic approach that will present the best results at outset. The elaboration of this clinical case will be made using PubMed and the clinical register available in the patient's process in the Centro Hospital do Porto.

Keywords: Bone metastases, endometrial cancer

ABREVIATURAS

Cancer antigen 125 – CA 125;
Cancro do endométrio - CE;
Consulta de Grupo Multidisciplinar de Tumores Ginecológicos – CGMTG;
Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG;
Endotelina-1 - ET-1;
Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia – FIGO;
Fosfatidilinositol 3-quinase - PI3K;
Osteoprotegerina - OPG;
Peptídeo relacionado com a hormona paratiroidea – PThrP;
Quimioterapia - QT;
Radioterapia - RT;
Recetor ativador do fator nuclear kB ligante – RANKL;
Recetor de estrogénios 1 – ESR1;
Ressonância Magnética Nuclear – RMN;
Tomografia Computorizada - TAC;
Tomografia por Emissão de Positrões – PET-CT;

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	12
CASO CLÍNICO.....	13
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E DISCUSSÃO	16
I. EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO DO CE COM METASTIZAÇÃO ÓSSEA.....	16
II. PATOLOGIA.....	17
2.1 <i>Cancro do endométrio</i>	<i>17</i>
2.2 <i>Metastização óssea</i>	<i>18</i>
III. AVALIAÇÃO.....	19
3.1 <i>Apresentação clínica e Diagnóstico do CE</i>	<i>19</i>
3.2 <i>Apresentação clínica das metástases ósseas.....</i>	<i>20</i>
3.3 <i>Estadiamento pré-operatório</i>	<i>21</i>
IV. TRATAMENTO	22
4.1 <i>Cancro do endométrio</i>	<i>22</i>
4.2 <i>Metastização óssea</i>	<i>24</i>
V. EVOLUÇÃO	25
CONCLUSÃO	27
APÊNDICE.....	28
BIBLIOGRAFIA	34

INTRODUÇÃO

O trabalho que se segue tem por base o relato e discussão do caso clínico de uma mulher em idade pós-menopausa, a quem foi diagnosticado um cancro do endométrio (CE) com metastização óssea. É uma situação rara e que, neste caso, teve um percurso ainda mais incomum e inesperado. São abordados conteúdos como a epidemiologia, patologia, sintomatologia associada, diagnóstico e estadiamento da doença, bem como o tratamento a instituir. Paralelamente à informação bibliográfica, é, ainda, realizada uma análise detalhada do caso em questão.

CASO CLÍNICO

Em Fevereiro de 2016, MGS, mulher de 62 anos, caucasiana, casada, residente no Porto, esteticista, não fumadora, apresenta metrorragias, sem outros sintomas acompanhantes, nomeadamente dor, sintomas constitucionais ou outras perdas hemáticas.

Relativamente à história médica passada, referia cirurgia ortopédica ao joelho esquerdo, laqueação tubar laparoscópica, gastrite e dislipidemia. Na história ginecológica: menarca aos 16 anos e menopausa natural aos 52 anos; três gravidezes e 3 partos eutócicos. Uso de contraceção oral durante cerca de dois a três anos e não fez terapia hormonal de substituição. Medicada com estatina.

Para estudo da causa das metrorragias realizou ecografia endovaginal pedida pelo seu médico assistente, a qual revelou “endométrio com espessamento de 10mm” pelo que é encaminhada para a Centro Materno Infantil do Norte no Centro Hospitalar do Porto (CMIN-CHP), onde é observada em Consulta de Ginecologia em Maio de 2016, cerca de 3 meses após o início dos sintomas.

A pedido da Consulta de Ginecologia, em Julho de 2016, realiza histeroscopia com biópsia dirigida que documenta “retalhos tecidulares ocupados por adenocarcinoma de tipo endometrióide G2” e, em Agosto, tomografia axial computadorizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica que revela “útero globoso com espessamento do endométrio, aparente invasão transmural até à serosa”. A ressonância magnética nuclear (RMN) mostra “espessamento anómalo do endométrio, invasão do miométrio superior a 50% onde atinge quase a serosa uterina e adenomegalia na cadeia ilíaco-obturadora esquerda, com características patológicas de provável natureza metastática”. A biópsia endometrial revelou adenocarcinoma endometrióide grau 2.

A situação clínica é discutida em âmbito de Consulta de Grupo Multidisciplinar de Tumores Ginecológicos (CGMTG) e, na aparente ausência de metastização à distância, é proposta para cirurgia de estadiamento por CE.

Em Setembro de 2016 é submetida a histerectomia com anexectomia bilateral e esvaziamento pélvico. A biópsia documenta “adenocarcinoma endometrióide, com invasão vascular linfática, dos 17 gânglios linfáticos pélvicos isolados, 3 estão metastizados” (Fig.1, 2 e 3).

A situação clínica é novamente discutida em CGMTG e é proposta para tratamento com quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) com intenção adjuvante.

No período pós-operatório a doente refere dor no pé esquerdo que se agrava com a pressão, impedindo-a de caminhar. Não apresenta sinais inflamatórios locais, faz Raio X do pé e é avaliada por Ortopedia que excluiu lesão óssea, e por Cirurgia Vascular com a realização de eco-doppler que excluiu processo vascular. Foi encaminhada para programa de fisioterapia.

Avaliada em Consulta de Oncologia Médica, na qual apresentava dor à palpação no dorso do pé esquerdo, sem sinais inflamatórios nem adenopatias periféricas palpáveis. As análises não demonstraram alterações relevantes a nível do hemograma ou da bioquímica (nomeadamente função renal, enzimas hepáticas), mas o marcador tumoral CA125 estava elevado – 103,3 U/mL I35 U/mL. É planeado o início da QT adjuvante com carboplatina e placlitaxel para 21 de outubro de 2016.

Em 23 de Novembro de 2016 recorre ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar do Porto por quadro de obstipação e dor abdominal, é internada por quadro sub-oclusivo evidenciado por RaioX (Fig.4) e tem alta 2 dias depois. A TAC que realiza para estudo das queixas abdominais revela lesão metastática na hemibacia esquerda (Fig.5), não referida na TAC (pré-cirurgia) de Agosto de 2016.

A situação clínica é novamente discutida em âmbito de CGMTG e, perante o quadro de metastização óssea de carcinoma do endométrio, é assumido como estadio IV ao diagnóstico e é proposta para RT à bacia com intenção paliativa que realiza no Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia do Porto. Apresenta, em simultâneo, sinais inflamatórios no pé esquerdo e agravamento da dor, necessitando de escalar a medicação analgésica de Tramadol 150mg (8/8h) para 200mg (12/12h) e adição de corticoides e etoricoxib para controlo da dor. Realiza ecografia do pé e tornozelo, a qual demonstra “derrame articular na articulação tibiotársica esquerda, tendo como hipótese diagnóstica mais provável componente de partes moles de lesão metastática” (Fig.6). É solicitada RMN que confirma a presença de “lesão expansiva centrada nos ossos do médio pé com infiltração massiva por lesão tumoral; algumas áreas de necrose, sugestivas de metastização massiva dos ossos do médio pé, infiltração no astrágalo esquerdo e da vertente anterior do osso calcâneo”. É solicitada biópsia da lesão guiada por ecografia que documenta “aspetos compatíveis com diagnóstico de metástase do carcinoma previamente diagnosticado”. Nesta data, apresenta CA 125 – 2415 U/mL. É

proposta para RT paliativa do pé para controlo da dor. Retoma QT com intenção paliativa a 2 de Fevereiro de 2017 tendo dificuldade em cumprir os ciclos por toxicidade medular: anemia, trombocitopenia e leucopenia com necessidade transfusional.

Para completar a avaliação óssea realiza em Maio de 2017 cintigrafia óssea que mostra “foco de hiperfixação do radiofármaco no ísquio esquerdo, com aparente extensão aos tecidos moles e fixação muito intensa no pé esquerdo, achados sugestivos de metástases ósseas” (Fig.7).

Posteriormente, em Setembro de 2017, apresenta deterioração do estado geral, agravamento da lesão do pé (Fig. 8), suspende a QT e inicia acetato de megestrol. Faz ecografia das partes moles do pé esquerdo que evidencia “volumosa lesão heterogénea multiloculada na região dorsal e lateral do pé esquerdo, subjacente ao tecido subcutâneo, com áreas de aspeto quístico preenchidas por fluido espesso e áreas sólidas internas com vascularização”. Apesar da escalada de analgesia, não é possível o controlo da dor no pé que impossibilita a deambulação e causa perda da qualidade de vida da doente. A situação clínica é novamente discutida em CGMTG e de Tumores dos Tecidos Moles e é proposto discutir com a doente a possibilidade de amputação do pé. A doente aceita esta proposta.

Em Novembro de 2017, é submetida a uma cirurgia para amputação do membro inferior esquerdo, cuja histologia revela “metástase de carcinoma pouco diferenciado, com características morfológicas e perfil imunohistoquímico compatíveis com metástase do carcinoma endometrióide previamente diagnosticado, não intersetado pelas margens de exérese cirúrgica”

Em Fevereiro de 2018, escala medicação para fentanilo, a 28 de Março é internada no CMIN-CHP por deterioração do estado geral - hipercalcemia, síndrome confusional e dor - a 6 de Abril acaba por falecer em regime de internamento.

Toda a evolução da doença é resumidamente apresentada no cronograma no apêndice (Fig.9).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E DISCUSSÃO

I. Epidemiologia e fatores de risco do CE com metastização óssea

Atualmente, o cancro do endométrio ocupa o 5º lugar na lista de neoplasias mais frequentes em mulheres. Representa 4,8% de todas as doenças malignas e 2,1% das mortes relacionadas com cancro no sexo feminino. No entanto, sendo diagnosticada precocemente, quando a doença está ainda confinada ao útero - em 80% dos casos - apresenta taxa de sobrevivência aos 5 anos superior a 95%, a qual é bastante inferior, se existir envolvimento regional ou doença à distância, 68% e 17%, respetivamente. A metastização óssea no CE, é rara, sendo ainda menos frequente como local único de metastização. Neste tumor é mais frequente a metastização para a região pélvica e, posteriormente, para os gânglios linfáticos, pulmão e fígado. Uma vez instalada a metastização, a possibilidade de sobrevivência reduz drasticamente.

Apesar do cancro do endométrio ser considerado convencionalmente como um cancro pós-menopausa (em 90% dos casos), cerca de 14% dos casos são diagnosticados no período pré-menopausa, sendo 5% em mulheres com idades inferiores a 40 anos.¹

Referir ainda que, na Europa, o aumento da incidência desta doença, pode estar relacionado com fatores como a obesidade, síndrome metabólica e aumento da esperança média de vida. Relativamente aos fatores de risco, constata-se uma associação entre a exposição endógena e exógena a estrogénios, obesidade, hereditariedade, menarca precoce, nuliparidade, menopausa tardia, idade superior a 55 anos, uso de tamoxifeno, tabagismo e diabetes, sendo esta última ainda controversa.

➤ *Analisando a doente em estudo, verifica-se que estamos perante um caso clínico com parâmetros menos comuns e até algo controversos. Esta mulher, diagnosticada com CE em estadio IV, pertence ao grupo de doentes, cuja taxa de sobrevivência aos 5 anos cai drasticamente para percentagens muito baixas (cerca de 17%). A presença, ao diagnóstico, de metastização óssea com extensão aos tecidos moles adjacentes, sem estarem presentes outros locais de metastização, é extremamente rara. O padrão de metastização seria primeiramente a região pélvica seguida de pulmão e fígado. A hipótese de tratamento com intuito curativo deixa de se colocar e o objetivo do tratamento passa a ser paliativo, sendo prioritária a preservação da qualidade de vida.*

Além disso, é de salientar que, dos fatores de risco acima referidos, esta doente apenas apresenta idade superior a 55 anos, diagnóstico na pós-menopausa e dislipidemia. Não referia exposição significativa a estrogéneos exógenos (ao longo da sua vida apenas foi exposta a estrogénios exógenos durante cerca de três anos), sem obesidade (IMC de 23Kg/m²), na sua família direta não há conhecimento de neoplasias, esteve grávida três vezes, menarca tardia aos 16 anos, e menopausa aos 53 anos.

II. Patologia

2.1 Cancro do endométrio

O CE é atualmente classificado nos tipos patológicos I e II segundo as suas características histológicas, expressão do recetor hormonal e grau.

O tumor tipo I é definido como endometrióide, dependente de estrogénio, diploide e de baixo grau, o que, à partida, prediz um bom prognóstico. Representa cerca de 80 a 90% dos casos. O CE tipo II, caracterizado como não-endometrióide, negativo para recetores de estrogénio, aneuploide e de alto grau está associado a maior risco de metastização e pior prognóstico. Apesar do valor prognóstico estabelecido para cada tipo de tumor ser aplicado para estratificar doentes de risco, este continua limitado. Esta afirmação baseia-se no facto de que, dos doentes diagnosticados com tumor tipo I, 20% apresentam recidiva, enquanto que nos casos de tumor tipo II esta percentagem é de cerca de 50%.

Relativamente às mutações encontradas, verifica-se que mais de 90% das lesões associadas ao tumor endometrióide apresentam alterações no gene PIK3CA que codifica uma enzima denominada fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). A sinalização PI3K, na qual há transmissão de sinais químicos dentro das células, é importante para muitas atividades celulares, incluindo proliferação, migração, produção de novas proteínas, transporte de materiais dentro das células e sobrevivência celular. Aproximadamente 30 a 40% dos CE endometrióides apresentam mutações na linha germinativa dos genes de reparação ou perda de proteínas de reparo de DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2). As mutações que ocorrem nestes genes onco-protetores levam eventualmente a eventos neoplásicos, portanto, os portadores destas apresentam alto risco de desenvolver CE e outros tumores.²

Dentro dos tumores não-endometrióides existem vários subtipos histológicos, sendo os mais frequentes os serosos e de células claras. Estes últimos apresentam mutações que inativam o gene de remodelação de cromatina ARID1A em 20 a 40% dos casos.

2.2 Metastização óssea

A metastização óssea resulta da invasão do esqueleto ósseo pelas células do tumor primário, com predileção pela coluna vertebral, mas, zonas como esqueleto apendicular e calote craniana também podem ser afetadas.³ A metastização ocorre, preferencialmente, por via hematogénia, mas também por via linfática, por invasão direta por contiguidade e, muito raramente, por via do líquido cefalo-raquidiano.⁴ Existem três formas de envolvimento ósseo, metástases líticas, blásticas e mistas (componente lítico e componente blástico).

As formas líticas formam uma espécie de orifícios na estrutura do osso. A concentração local aumentada de peptídeo relacionado com a hormona paratiroidea (PTHrP) óssea promove a expressão de recetor ativador do fator nuclear kB ligante (RANKL) o que inibe a secreção de osteoprotegerina (OPG) por osteoblastos e células estromais. Assim, precursores de osteoclastos ativam a osteoclastogénese mediada pelo RANK e os osteoclastos ativados induzem a reabsorção óssea (Fig.10).⁵

As formas blásticas formam condensações ósseas malignas. A endotelina-1 (ET-1) produzida pelo tumor é um peptídeo vasoconstritor muito potente. Atua como fator primário na resposta osteoblástica à metástase, estimulando a formação óssea anormal através do recetor da endotelina A (ETAR) (Fig.11).

É de realçar que o conhecimento sobre o processo de metastização óssea continua a levantar dúvidas, há parâmetros que precisam de ser esclarecidos e que ainda estão em fase de estudo, nomeadamente o papel desempenhado pelas *stem-cells* cancerígenas. Estas são parte constituinte da massa tumoral e são dotadas de fortes propriedades regenerativas, as quais são conseguidas através da expressão gene CXCR4 e respetiva proteína. Como tal, facilmente proliferam para o osso, um ambiente que as protege do sistema imunológico e que é capaz de manter as suas propriedades e plasticidade. Este grupo de células localiza-se em regiões anatómicas distintas dentro do microambiente tumoral, os chamados nichos pré-metastáticos. Estas células são atraídas por osteoclastos, sendo-lhes ainda conferida a vantagem de poder permanecer em estado “latente” por tempo indeterminado. Apenas são ativadas quando há um estímulo para iniciar o processo e desenvolver lesão óssea, permitindo, assim, o seu controlo sobre a progressão metastática.⁶

➤ O tumor do endométrio diagnosticado no caso em discussão seria, presumivelmente de tipo I – endometrióide. No entanto, trata-se de um tumor moderadamente diferenciado e com áreas de metaplasia escamosa, o que poderá

associar-se a um pior prognóstico comparativamente à generalidade deste grupo de tumores.

De acordo com a bibliografia, mais de 90% das lesões associadas ao tumor endometrióide apresentam mutações no gene PIK3CA, o que implica alterações em todo o processo de sinalização celular e, consequentemente, nas suas funções. Ainda em investigação, e atendendo à elevada incidência desta mutação, procura-se responder a questões como, o porquê destas alterações ocorrerem, qual o fator despoletante, formas de detetar atempadamente e interferir no seu curso e consequentemente na evolução da doença.

Na avaliação imagiológica, a doente apresenta metastização óssea na bacia e no pé esquerdo com componente lítico, mas também blástico, visto ser captado na cintigrafia óssea, sendo confirmada pela biópsia do osso do pé. Radiologicamente, é detetada uma lesão expansiva com áreas de necrose na avaliação por ecografia. Na biópsia do osso, é confirmada a metastização de CE com imunorreatividade das células neoplásicas para CK7, recetores de estrogénios e de progesterona.

III. Avaliação

3.1 Apresentação clínica e Diagnóstico do CE

Na avaliação ginecológica, há sinais e sintomas que são considerados suspeitos de patologia maligna aos quais devemos prestar especial atenção. Relativamente aos CE, 90% surgem em idade pós-menopausa e destes, em 90%, o primeiro sintoma é a ocorrência de hemorragia uterina anormal e/ou leucorreia. Outros sintomas podem ser: dor pélvica nas mulheres idosas por contrações uterinas, aumento do volume abdominal ou uma possível infeção. Apesar de ser uma situação incomum, no caso de haver infeção concomitante, pode ocorrer piometra, hidrorreia ou hematometra. No entanto, 1 a 5% pode apresentar-se assintomática no momento do diagnóstico. É de realçar ainda que 60 a 80% das hemorragias na pós-menopausa se devem a patologia benigna: atrofia do endométrio, por exemplo por terapêutica hormonal de substituição, hiperplasia e pólipos endometriais.

Perante a suspeita de cancro ginecológico, é obrigatório realizar avaliação por exame direto ginecológico. Geralmente o exame imagiológico inicial é a ecografia transvaginal, a qual pode ser complementada com Doppler para estudo da vascularização uterina. Na eventualidade de uma estenose vaginal, uma ecografia transretal pode ser uma alternativa com qualidade de imagem similar. Por via

transvaginal, a ecografia possibilita avaliar a extensão da infiltração do miométrio e a presença de invasão do estroma cervical. Apesar de ser uma técnica que depende da experiência do examinador e das contrapartidas inerentes à doente que possam afetar a qualidade de imagem, apresenta uma boa viabilidade, é pouco dispendiosa, de execução rápida, não necessita de contraste intravenoso e não tem radiação ionizante. Achados, como espessamento endometrial superior a 5 mm na mulher pós-menopáusia, retenção de líquido na cavidade uterina ou endométrio heterogéneo, requerem a execução de histeroscopia associada a biópsia dirigida para confirmar a presença de CE. Este é o método *gold-standard* de diagnóstico. A pesquisa de marcadores tumorais acrescenta pouca informação em termos de diagnóstico, dada a sua inespecificidade. Habitualmente, é pedido o CA125 que, quando em valores elevados, é preditor de metastização e, se em elevação progressiva durante o tratamento, significa resposta inadequada ao mesmo.⁷

3.2 Apresentação clínica das metástases ósseas

Os sintomas de metastização óssea resultam da invasão óssea, sendo o mais frequente e único a dor. Esta é mais intensa durante o período de repouso, contínua e não alivia com analgésicos comuns, podendo traduzir fratura patológica que, no caso de ser vertebral, pode condicionar parésia por compressão medular.³

Outros sintomas decorrem da hipercalcemia e da toxicidade do cálcio a nível renal e cerebral, sendo os mais habituais náuseas e vômitos, alterações do estado de consciência e diurese maciça com consequente desidratação.

Os eventos associados à metastização óssea são: dor, fratura, hipercalcemia, necessidade de radioterapia anti-álgica e compressão medular. São frequentemente associados a deterioração da qualidade de vida na medida em que causam dor severa, fraturas patológicas e incapacidade de movimentos com aumento da dependência. O diagnóstico e tratamento precoces e adequados são fundamentais para ao controlo da evolução e da sintomatologia, constituindo a maior arma na luta contra a decadência da qualidade de vida das doentes.

➤ *O quadro inicial desta doente manifestou-se por metrorragias pós-menopausa, a apresentação clássica em doentes nesta fase. A avaliação ginecológica inicial não demonstrou alterações, exceto leucorreia fisiológica. A ecografia revelou espessamento endometrial de 10mm e hematometra. Para o diagnóstico, a doente foi submetida a histeroscopia com biópsia dirigida. O exame anátomo-patológico confirmou a presença de retalhos tecidulares ocupados por adenocarcinoma de tipo endometrióide G2. Não foi realizada imunohistoquímica.*

A doente apresenta após a cirurgia dor no pé esquerdo mais intensa e contínua resistente a analgésicos; posteriormente edema que não alivia com elevação do membro inferior que progrediu para uma massa com sinais inflamatórios. Na altura em que inicia a RT à metastização da bacia, confirmada por TAC, o CA125 é de 2415 U/mL.

3.3 Estadiamento pré-operatório

O estadiamento do CE é, na maior parte das vezes, cirúrgico e baseia-se no sistema de classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).

Para estadiamento, no sentido de completar a informação obtida na ecografia para diagnóstico, outras técnicas de imagem podem ser consideradas. A TAC, a PET-CT e RMN parecem ter semelhanças quanto à acuidade na deteção de metástases ganglionares e apresentam alta especificidade, mas sensibilidade moderada a baixa. O resultado da PET-CT na deteção de metástases ganglionares depende do tamanho do nódulo (>5mm) e é útil na deteção da recidiva da doença após tratamento.⁸

No entanto, perante uma suspeita de metástase óssea, a radiografia simples é o exame inicial a ser solicitado, mas, para que este mostre alterações sugestivas, 30 a 50% do osso trabecular precisa de estar destruído, o que torna muito difícil avaliar lesões precoces.

A cintigrafia óssea (para metástases com componente blástico) permite avaliar a concentração da neoformação óssea, sendo capaz de detetar lesões apenas com 2 mm no osso trabecular ou cortical. Mas, apesar de ter alta sensibilidade, tem baixa especificidade, o que a torna útil no rastreamento e na determinação da extensão do processo metastático, mas não no diagnóstico. A PET contribui para o estadiamento da doença nomeadamente a nível ósseo e a diferenciação entre patologia degenerativa ou fratura óssea da lesão neoplásica.

A TAC, dirigida a áreas ósseas suspeitas, avalia de forma pormenorizada a arquitetura óssea e determina com precisão a porção de osso ainda viável, o que auxilia na decisão da melhor proposta cirúrgica. É inferior à RMN na demonstração do complexo músculo-ligamentar, medula espinal e extensão da neoplasia no osso. No caso de metástases da coluna vertebral, as mais frequentes, a RMN é a melhor escolha para avaliar a morfologia e extensão da neoplasia.

Recorre-se à biópsia de uma metástase quando persistem dúvidas, pela avaliação clínica e imagiológica, de qual o tumor primário que a originou. Ter sempre em consideração que esta técnica causa trauma cirúrgico com consequente hematoma, o que pode alterar os resultados dos exames imagiológicos, devendo, por isso, ser realizada posteriormente aos mesmos.

➤ *A doente realizou, como exames de estadiamento, a TAC toraco-abdomino-pélvica que não revelou metastização à distância nomeadamente a nível ósseo, considerando-se uma fase inicial de CE com indicação para estadiamento cirúrgico.*

IV. Tratamento

4.1 Cancro do endométrio

4.1.1 Cirurgia

A laparotomia exploradora constitui a abordagem *gold-standard* no tratamento cirúrgico do CE localizado, que deve incluir lavado peritoneal (aspiração de líquido peritoneal do fundo de saco de Douglas para exame citológico), excisão dos gânglios pélvicos e para-aórticos suspeitos ou de maior volume e realização de histerectomia total e anexectomia bilateral para estadiamento cirúrgico. Quanto à linfadenectomia, por norma também deve ser efetuada. De acordo com a FIGO, é necessária a realização de linfadenectomia pélvica e para-aórtica sistemática além da histerectomia total e salpingooforectomia bilateral, sendo que as primeiras, aparentemente, se associam a benefício na sobrevivência.⁷ No entanto, ensaios recentes, controlados aleatoriamente, vieram demonstrar precisamente o oposto. Em resumo, persiste a controvérsia com investigadores que discordam da linfadenectomia, afirmando que não há benefício na sobrevivência total com este procedimento e que, inclusivamente, pode levar a morbilidade desnecessária. Como tal, em determinados países/hospitais, a linfadenectomia sistemática apenas é aplicada nos casos de CE de alto risco.⁹ Ou seja, em carcinoma endometrióide estadio IA G3, IB G1/G2/G3, II ou III recomenda-se linfadenectomia pélvica e para-aórtica.⁷

Contudo, no caso de mulheres com idade avançada, obesas e com outras patologias, a linfadenectomia não será viável visto causar ainda mais morbilidade. Portanto, opta-se por selecionar para exérese alguns gânglios pélvicos e para-aórticos.²

Atualmente, é possível recorrer a outra técnica cirúrgica, a laparoscopia. Estudos prospetivos e retrospectivos não têm revelado diferença considerável entre as duas técnicas abordadas em doentes portadoras de CE em estadio inicial, no que diz respeito à sobrevida global e ao número de recorrências. É de realçar, ainda, algumas das vantagens que devem ser tidas em conta quando pensamos no período pós-operatório,

como menor incisão, menos dor, recuperação mais rápida, menor perda de sangue, menos tempo de internamento, entre outras.

4.1.2 Radioterapia

A RT é uma modalidade terapêutica usada como primeira opção em doentes com CE, nas quais a cirurgia não está indicada, nomeadamente, porque o tumor invade os paramétrios, vagina, bexiga ou reto. De salientar que, quando aplicada com finalidade curativa em doentes com o mesmo estadio, a sobrevida é muito inferior à da cirurgia.

Esta modalidade é frequentemente usada como tratamento adjuvante pós-cirúrgico na forma de braquiterapia vaginal isolada ou associada à radioterapia externa.

No caso de CE em estadio inicial nos quais se emprega RT adjuvante, há uma redução nas recorrências locorregionais, mas não se constata diferenças significativas quanto à sobrevida global. Na medida em que os efeitos adversos são consideráveis na redução da qualidade de vida, a radioterapia adjuvante apenas está indicada em carcinomas iniciais associados a fatores de risco para recidiva, como invasão miometrial igual ou superior a 50% ou graus histológicos 2 ou 3.

Relativamente ao contexto paliativo, a RT pode ser uma forma de controlar a hemorragia uterina aguda e intensa, bem como o controlo de dor associada a metástases ósseas ou sintomatologia associada a metástases cerebrais.

4.1.3 Terapêutica sistémica

A escolha deste tipo de terapêutica baseia-se no estadio e no tipo histológico do CE.

A associação de fármacos mais utilizada na QT adjuvante pós-operatória de tumores em estadios avançados ou recidivantes é carboplatina mais paclitaxel. É uma combinação menos tóxica e mais eficaz relativamente a outras usadas como cisplatina e doxorrubicina. Os fármacos acima referidos são os mais citotóxicos para o CE recidivante, mas, mesmo assim, a taxa de resposta é de curta duração e a sobrevivência média é normalmente inferior a doze meses. Assim, a aposta terapêutica é baseada no regime carboplatina mais paclitaxel associado ou não a radioterapia, apresentando taxas de resposta na ordem dos 50%.¹⁰

Apesar de todas estas conclusões, no que diz respeito à sobrevida global, nem a QT nem a RT pélvica adjuvantes demonstram diferença significativa em mulheres com CE de alto risco.

Relativamente à terapia hormonal, está comprovado que não é eficaz, nem isenta de risco tromboembólico na doença inicial, pelo que não é recomendada a sua aplicação. Contudo, em mulheres pós-menopausa, estudos têm vindo a ser desenvolvidos no sentido de esclarecer a eficácia dos inibidores da aromatase em contexto paliativo em mulheres com adenocarcinoma endometrial avançado.

4.2 Metastização óssea

Quando a doença evolui para metastização à distância, nomeadamente óssea, o tratamento passa a ter uma intenção paliativa, sendo o prognóstico globalmente pouco favorável, com uma sobrevivência mediana entre doze a dezassete meses.¹¹ A estratégia utilizada depende da presença de lesões viscerais. Tendo em conta a avaliação clínica da doente, nomeadamente o *performance status*, a comorbilidades e as alterações analíticas, pode ser considerado o tratamento sistémico. O esquema de tratamento mais frequentemente utilizado é a associação de sal de platino e taxano, o qual depende do intervalo livre entre os tratamentos. Se realizado em contexto adjuvante deverá ser superior a seis a doze meses. Os cuidados paliativos são instituídos em função da condição clínica da doente, sintomatologia relacionada com a metastização, como a dor, limitação da mobilidade pelas metástases ósseas e localização. Para controlo da doença, podem considerar-se abordagens locais com intuito de melhoria sintomática ou exérese de doença oligometastática. Algumas hipóteses são a cirurgia de ressecção da metástase óssea, por exemplo no caso de lesões com presença ou em risco de ulceração e/ou hemorragia; descompressão nervosa;¹² vertebroplastia, em particular, se a lesão condicionar alterações de foro neurológico como as metástases vertebrais; radioterapia paliativa com intenção anti-álgica; ablação de metástases viscerais, por exemplo hepáticas, por radiofrequência. Especificamente, em relação às metástases ósseas, a RT e a cirurgia geralmente são realizadas para reduzir a dor, quando as metástases envolvem a coluna e a pelve ou para estabilizar os ossos em caso de metástases líticas com risco de fratura. Como tratamento sistémico, o uso de bifosfonatos ou denusumab é útil. Pelo contrário, a terapêutica hormonal com megestrol, se aplicada em tumores com expressão de recetores hormonais, pode ser a opção, por vezes com melhoria sintomática, em particular se combinada com outros tratamentos.

Relativamente à metastização óssea no CE, como noutras neoplasias, há ainda espaço para investigação básica, clínica e translacional no que diz respeito a identificar como interferir com proteínas expressas, vias de sinalização, fatores de transcrição, disseminação, mecanismos de resistência, entre outras vertentes, por forma a inibir a progressão da doença.

➤ No CMIN-CHP foi assumido, pela avaliação clínica e imagiológica, um estadiamento precoce, ou seja, sem metastização à distância, portanto um estadiamento mais baixo do que aquele que se veio a constatar mais tarde. Neste contexto, em CGMTG, foi decidida cirurgia com linfadenectomia, visto apresentar um estadiamento pT2N1M0, equivalente a um estadiamento IIIB, segundo a FIGO. A decisão de tratamento adjuvante com QT e RT estaria, assim, de acordo com o protocolo de tratamento do CE estadiamento IIIB.

Nesta sequência, surge a questão do benefício da linfadenectomia pélvica, visto haver opiniões divergentes quanto à sua realização. Será vantajoso para esta doente em termos de aumento da sobrevida?

A doente apresenta sintomatologia dolorosa desde a cirurgia e apenas três meses após é confirmada a metastização óssea da bacia e pé esquerdos, o que levou a considerar que a doença metastática já estaria presente na altura da intervenção cirúrgica e foi considerada a correção do estadiamento para IV. Foram excluídos outros locais de metastização, nomeadamente visceral.

Posteriormente à cirurgia, iniciou QT “adjuvante” com carboplatina e paclitaxel, completando dois ciclos. Já no contexto da metastização óssea, pela dor, foi proposta para RT anti-álgica à bacia e ao pé, mantendo a QT com os mesmos fármacos, ambas agora com intenção paliativa. Apesar de ter apresentado períodos de possível estabilização da doença, com descida do CA125 e melhoria de sintomas, a doença acabou por progredir a nível ósseo nos mesmos locais, associada a importante deterioração do estado geral - ECOG3. Paralelamente, agravaram-se as alterações hematológicas, em parte, em relação com a quimioterapia, mas também com a progressão da doença, não se podendo excluir a possibilidade de invasão medular, visto ter ocorrido um período de toxicidade medular. A lesão do pé com envolvimento dos tecidos moles cresceu, condicionando dor e impossibilidade de deambulação com risco de ulceração. Em contexto de CGMTG, foi proposta a amputação do membro inferior esquerdo apenas com objetivo de melhorar a qualidade de vida da doente. Na mesma altura foi suspensa a QT e iniciou acetato de megesterol, com o objetivo anabolizante, o que aumentou o apetite da doente, e eventual controlo da doença oncológica, a qual apresentava expressão de recetores hormonais de estrogénio e progesterona.

V. Evolução

A doente apresentou uma sobrevida desde o 1º sintoma de 21 meses, desde a cirurgia de dezanove meses e desde a confirmação de metastização óssea de dezassete

meses, o que traduz o mau prognóstico associado a este caso e que vai ao encontro do valor da sobrevida mediana apresentado na bibliografia.

No decurso da doença, desenvolveu anemia, trombocitopenia e leucocitose, sinais de toxicidade medular, o que promoveu o adiamento de algumas sessões de QT, bem como um quadro sub-oclusivo, em aparente relação com bridas pós-cirúrgicas que motivou o primeiro internamento. Durante o internamento por hipercalemia, síndrome confusional e dor com agravamento do estado geral, acaba por falecer.

Nesta doente, para além das questões relacionados com a doença oncológica, o impacto na qualidade de vida, como a perturbação emocional, o quadro depressivo progressivamente instalado e a impossibilidade de deambulação, implica um condicionamento e maior de dependência de terceiros, sejam familiares, profissionais de saúde, de ação social, entre outros. Neste âmbito, a doente apresentou performance status que variou entre zero e três, sendo que os valores mais elevados coincidiram com as fases de agravamento da sintomatologia pelas metástases ósseas e no final acompanhou a suspensão do tratamento anti-neoplásico.

É importante que doentes nestas circunstâncias estejam rodeados por uma rede coesa e funcionante que se interligue para oferecer o melhor apoio possível (Fig.12). Este caso clínico ilustra a necessidade de avaliação, decisão e tratamento, com apoio de várias especialidades. Para esta situação específica, intervieram a Ginecologia, Oncologia Médica, Ortopedia, Cirurgia Vascular, Cirurgia Geral, Anestesiologia e poderia ainda solicitar-se outro tipo de apoio como os cuidados prestados por instituições de Cuidados Paliativos, apoio social e, talvez um dos mais importantes nestes casos, apoio prestado pela Psicologia Médica. Este último foi proposto à doente, sendo recusado, na medida em que se considerava psicologicamente forte e com capacidade para aceitar e saber lidar com a gravidade da doença. Referir, também, que é uma doença muito exigente para os familiares, sob o ponto de vista emocional, pelo que o apoio aos mesmos é contemplado na rede de Cuidados Paliativos e prolonga-se ao período após a morte do doente. De salientar, ainda, que a doente teve sempre o apoio incondicional da família, nomeadamente do marido, seu cuidador, que a acompanhava a todas as consultas e tratamentos.

CONCLUSÃO

Todas as decisões clínicas devem ser individualizadas de acordo com as circunstâncias de cada doente, sejam físicas, psicológicas, familiares, ambientais e económicas. A Medicina não é uma ciência linear e, como tal, perante situações controversas, tem que se ponderar muito bem a opção a tomar. O objetivo primordial, quando se aceita tratar um doente nestas circunstâncias, deve sempre ser o seu bem-estar, mesmo que, por vezes, a vontade do clínico seja investir e nunca desistir! É difícil saber quando parar o tratamento dirigido à doença oncológica. É importante que cada decisão seja discutida com a doente e respeita a sua vontade.

APÊNDICE

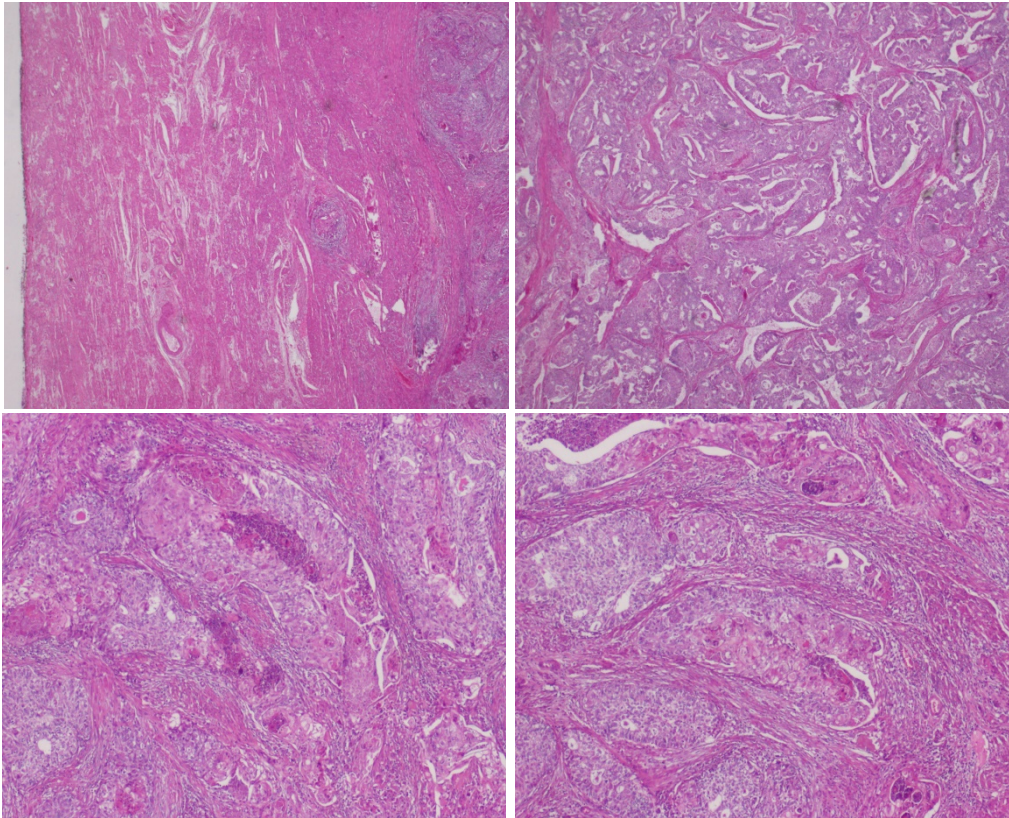


Figura 1 Histologia: Adenocarcinoma endometrióide - focos de metaplasia escamosa, moderadamente diferenciado – grau II que invade o miométrio e infiltra a metade externa sem atingir a serosa. Resposta desmoplásica e infiltrado linfoide são escassos. O carcinoma envolve o terço superior do endocolo infiltrando focalmente o estroma.

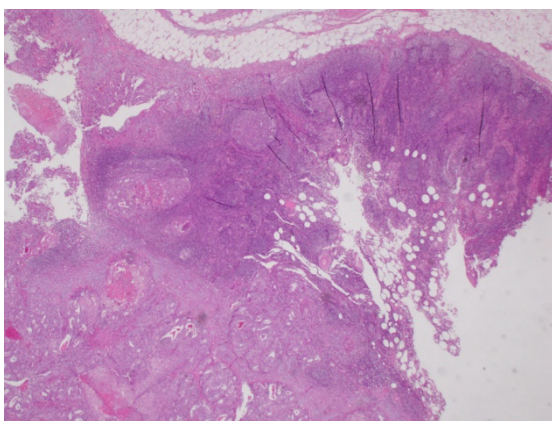


Figura 2 Histologia: Gânglio linfático metastizado.

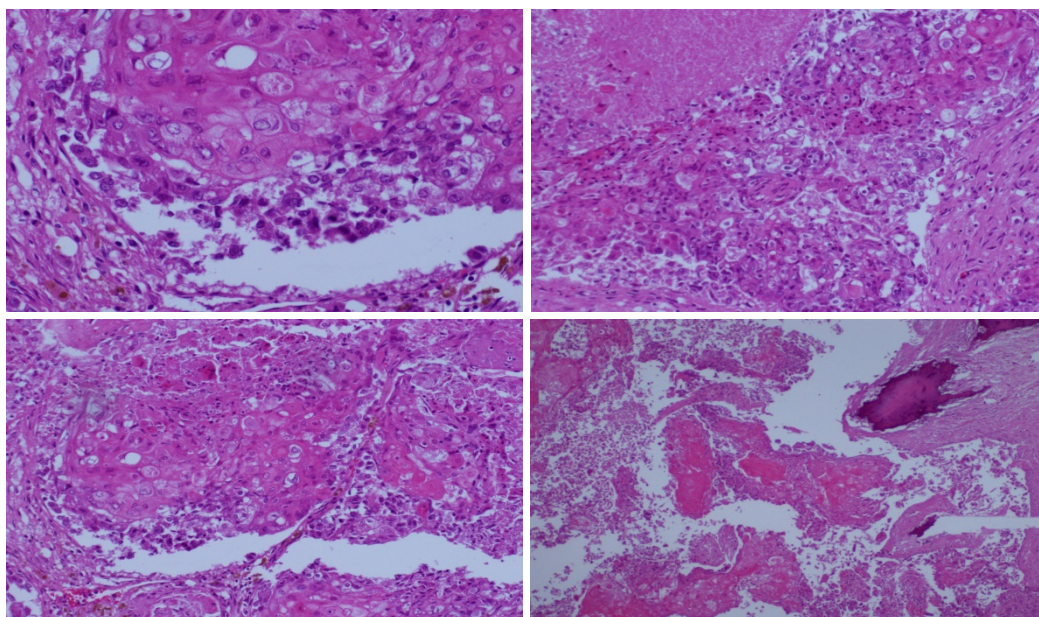


Figura 3 Histologia: Metástase de carcinoma pouco diferenciado compatível com metástase do carcinoma endometrióide - carcinoma pouco diferenciado, abundantemente necrosado e hemorrágico, com áreas de diferenciação glandular e áreas de diferenciação escamosa, que invade o osso, estruturas sinoviais, tecidos musculares esqueléticos, hipoderme e derme reticular. A lesão é predominantemente cística, com cavidades revestidas por histiócitos com pigmento hemossidérico, paredes fibrosas e de conteúdo hemorrágico, no seio do qual se observam agregados de células neoplásicas em necrose.



Figura 4 RaioX abdominal: níveis hidroaéreos que traduzem quadro sub-oclusivo.

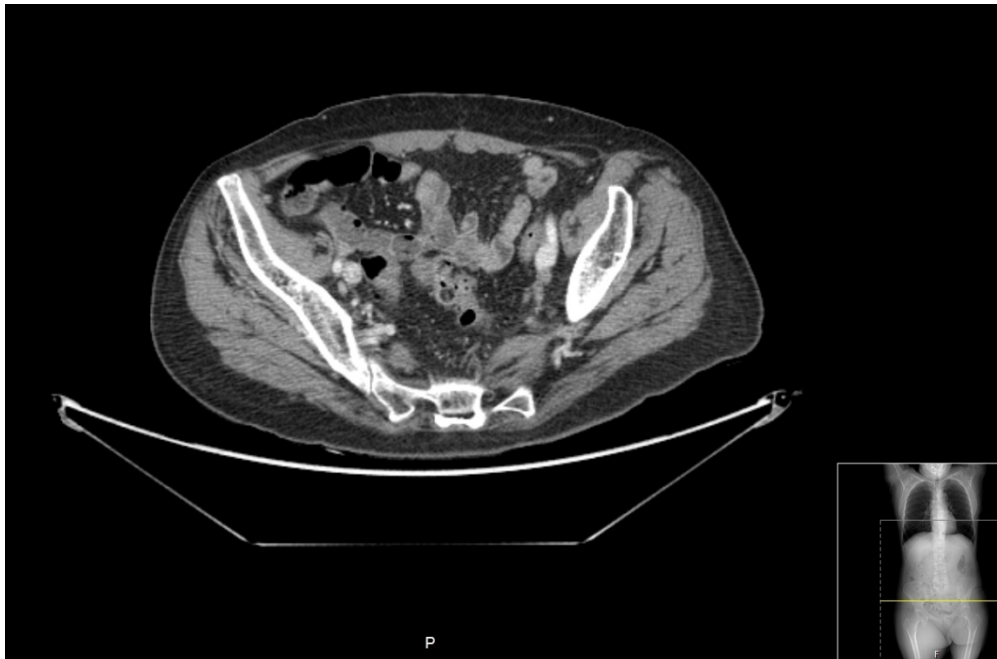


Figura 5 TAC abdominal – lesão metastática lítica na hemibacia esquerda.

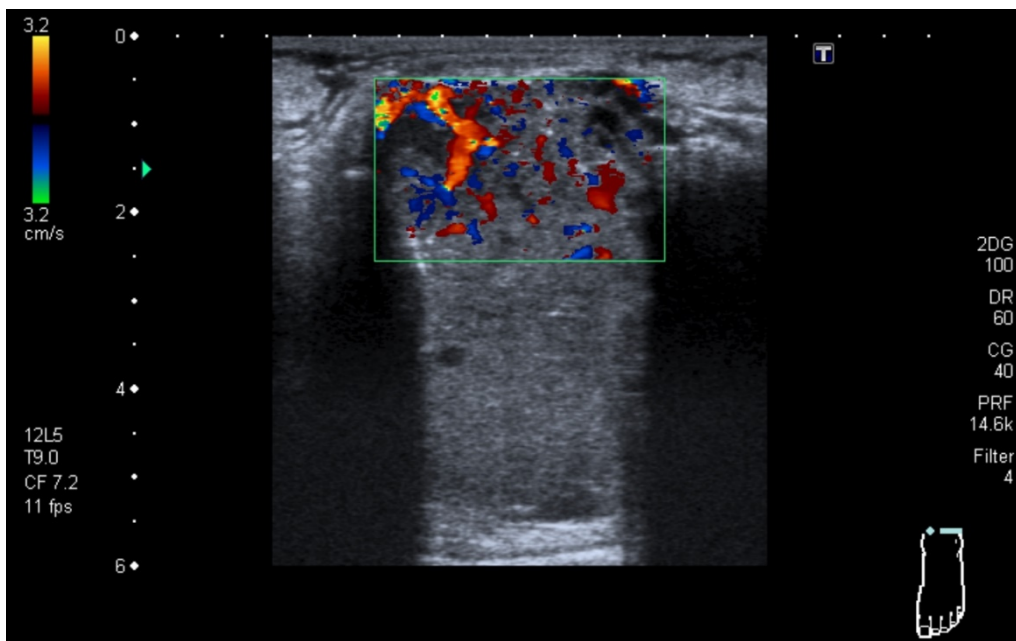


Figura 6 Ecografia do pé esquerdo: derrame articular na articulação tibiotársica esquerda, tendo como hipótese diagnóstica mais provável componente de partes moles de lesão metastática.

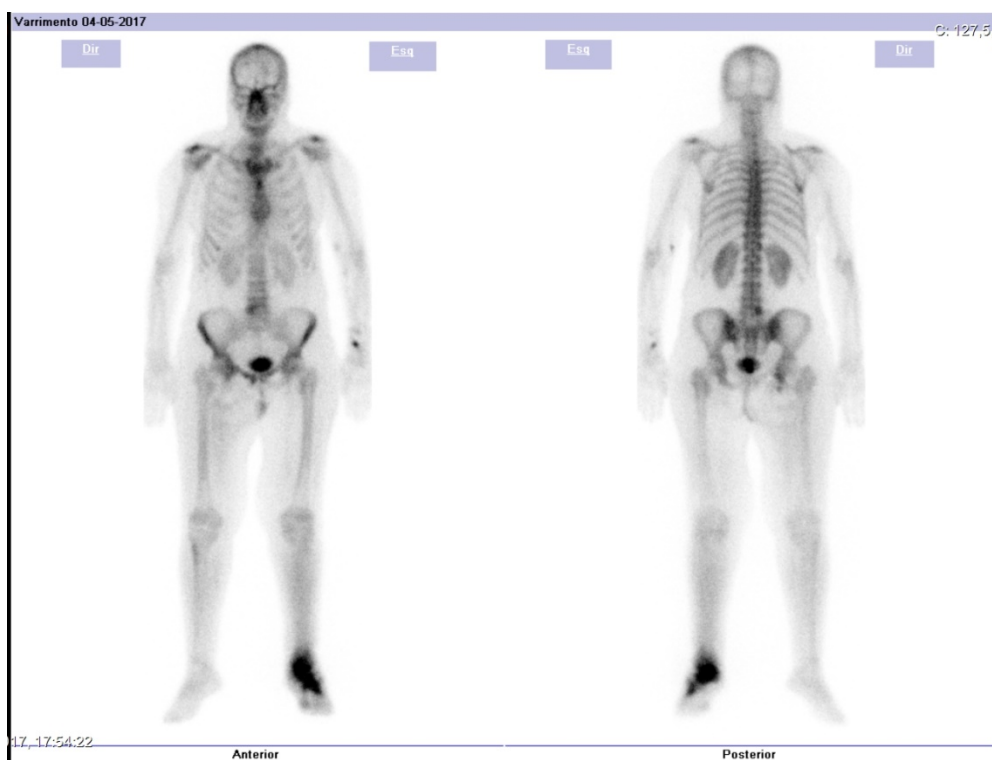


Figura 7 Cintigrafia óssea: foco de hiperfixação do radiofármaco no ísquio esquerdo, com aparente extensão aos tecidos moles e fixação muito intensa no pé esquerdo, achados sugestivos de metástases ósseas

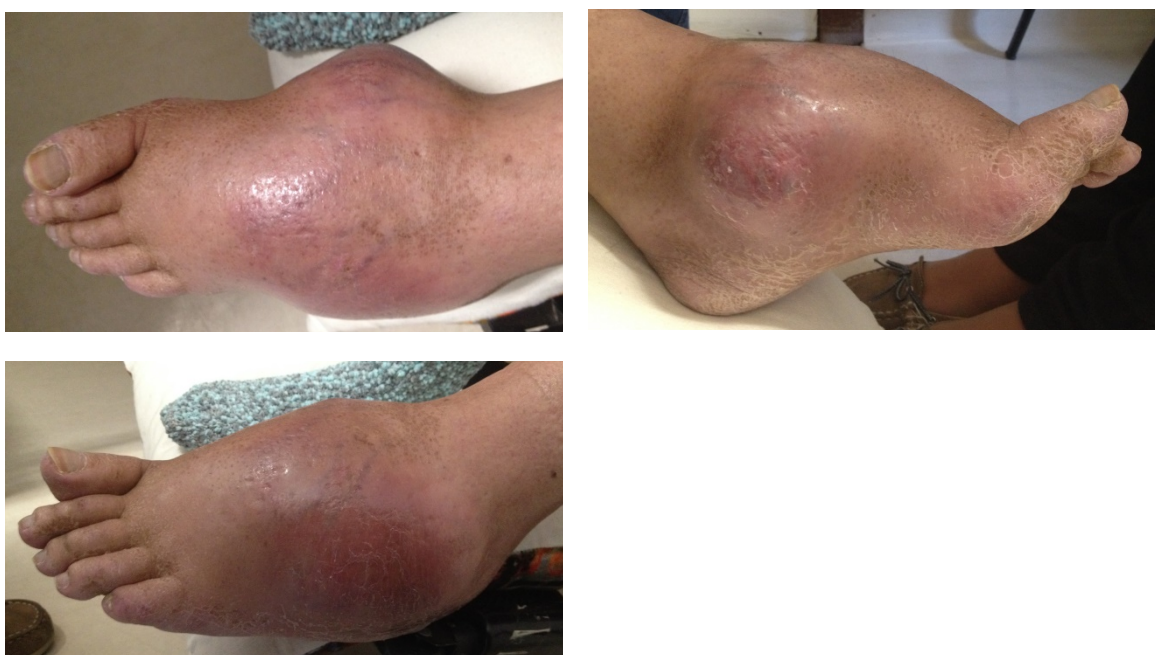


Figura 8 Lesão metastática no pé esquerdo.

		CA 125 (U/mL)	ECOG
Fev 2016	Início das metrorragias [MGF: Ecografia endovaginal – “espessamento do endométrio”]		
Mai 2016	Observada em consulta de Ginecologia CMIN-CHP		
Jul 2016	Histeroscopia com biópsia – “adenocarcinoma de tipo endometrióide G2”		
Ago 2016	TAC – “útero globoso espessamento do endométrio” RMN – “espessamento do endométrio” Biópsia endometrial – “adenocarcinoma endometrióide grau 2		
Set 2016	Histerectomia com anexectomia bilateral e esvaziamento pélvico Biópsia – “adenocarcinoma endometrióide, com invasão vascular linfática e 3 gânglios linfáticos pélvicos metastizados”		
Out 2016	Avaliada em consulta de Oncologia Médica 1º ciclo QT	130.3	1
Nov 2016	2º ciclo QT Quadro de obstipação e dor abdominal TAC – “lesão metastática na hemibacia esquerda”		0
Jan 2017	Inicia RT lesão da bacia Escalada da medicação analgésica Ecografia pé e tornozelo – componente de partes moles de lesão metastática	2415 ↑	2-3
Fev 2017	Retoma QT RMN pé – “áreas de necrose sugestivas de metastização massiva dos ossos do pé”		
Mar 2017	RT lesão do pé		1
Mai 2017	Cintigrafia óssea – “hiperfixação do radiofármaco no ísquio direito, extensão aos tecidos moles e fixação muito intensa no pé esquerdo, achados sugestivos de metástases ósseas “	481.4	1
Jun 2017	Completa 7 ciclos de QT	270.6 ↓	2
Set 2017	Suspende QT e inicia megestrol	1698 ↑	3
Nov 2017	Amputação do MIE Histologia – “metástase do carcinoma endometrióide previamente diagnosticado “	2284 ↑↑	
Abr 2018	Falecimento em regime de internamento por deterioração do estado geral		

Figura 9 Cronograma do caso clínico

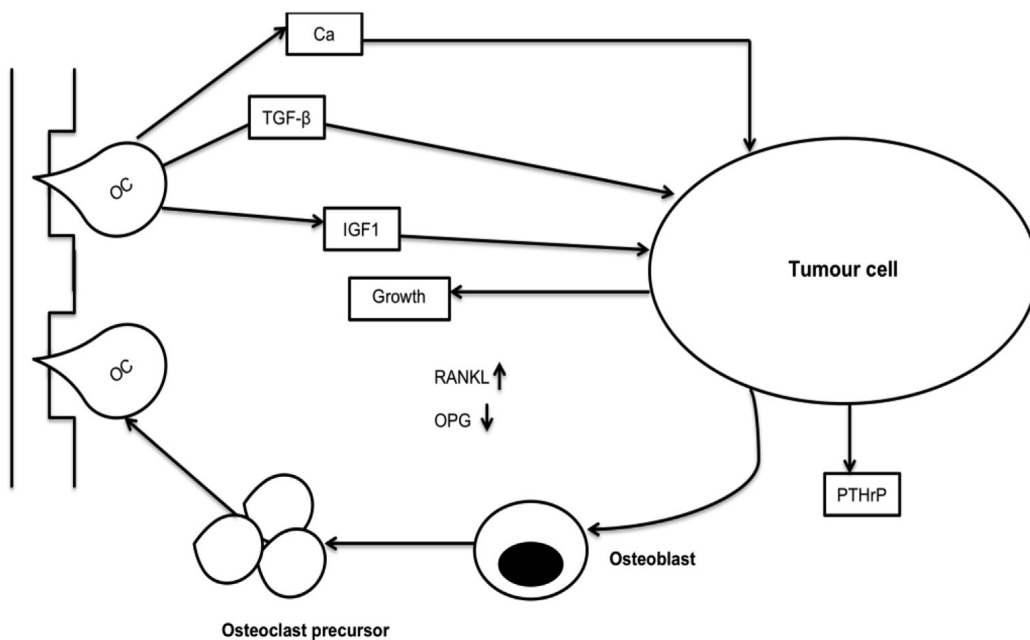


Figura 10 Metástases osteolíticas (OC: Osteoclastos, PTHrP: peptídeo relacionado com a hormona paratiroidea, RANKL: Recetor ativador do fator nuclear κB ligante, OPG: Osteoprotegrina, TGF- β : fator de crescimento transformador e beta, IGF1: fator de crescimento insulina-like 1).

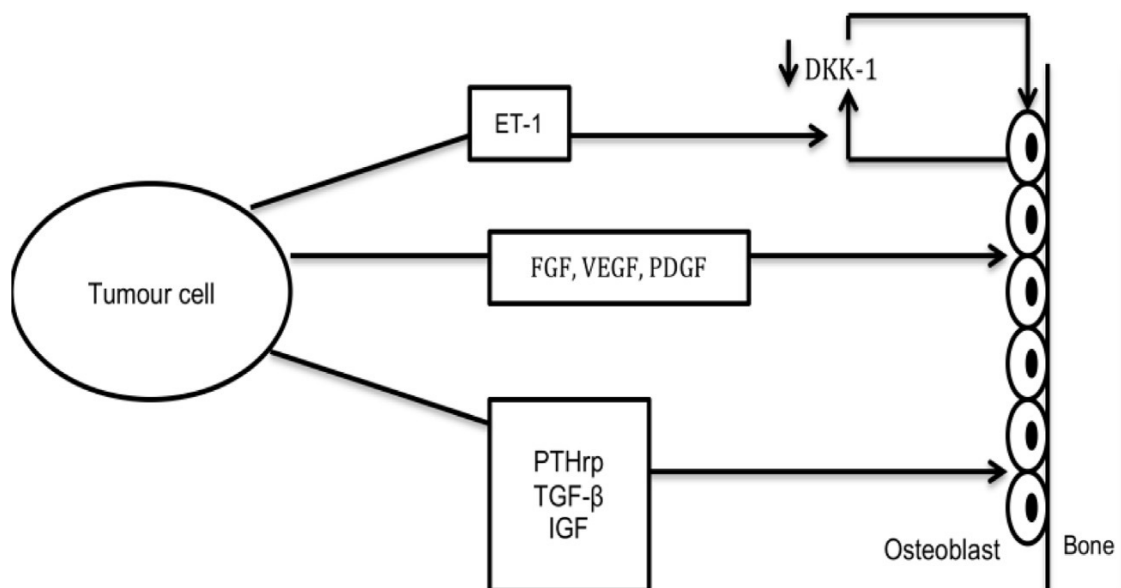


Figura 11 Metástases Osteoblásticas (ET-1: Endotelina-1, FGF: Fator de Crescimento Fibrablastos, VEGF: fator de crescimento endotelial vascular, PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas, PTHrp: peptídeo relacionado com a hormona paratiroidea, TGF- β : fator de crescimento transformador e beta, IGF1: fator de crescimento insulina-like 1).

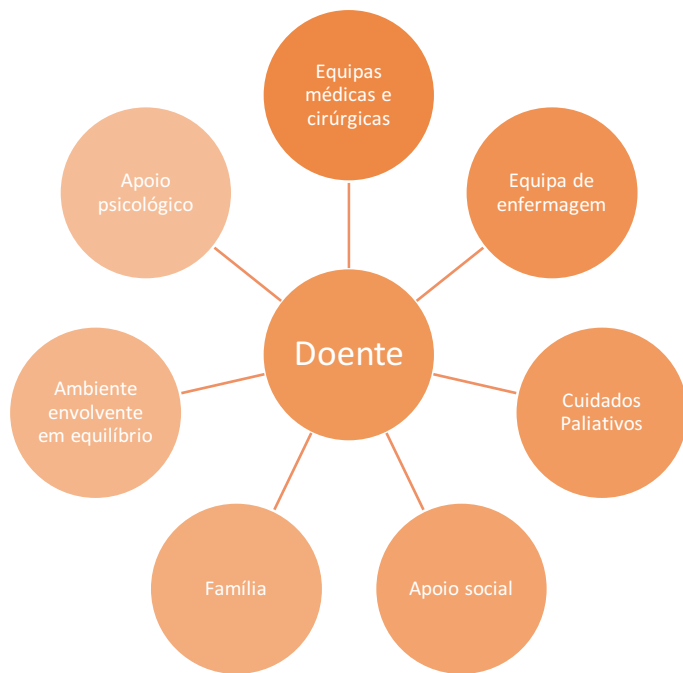


Figura 12 Rede de apoio ao doente.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. The Lancet. 2015. volume 387, Issue 10023, 1094-1108
- 2- Suh DH, Kim M, Lee KH et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2017. J Gynecol Oncol. 2018; 29(2):e31.
- 3- Araujo JLV, Veiga JCE, Figueiredo EG, Barboza VR, Daniel JW, Panagopoulos AT. Manejo das neoplasias metastáticas da coluna vertebral - uma atualização. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. 2013; 40(6), 508-514.
- 4- Uccella S, Morris JM, Bakkum-Gamez JN, Keeney GL, Podratz KC, Mariani A. Bone metastases in endometrial cancer: Report on 19 patients and review of the medical literature. Gynecologic Oncology. 2013. Volume 130, Issue 3 , 474 – 482.
- 5- Nayir E. Pathogenesis of bone metastasis. Journal of Oncological Science. 2016; 13e16.
- 6- Roato I, Ferracini R. Cancer Stem Cells, Bone and Tumor Microenvironment: Key Players in Bone Metastases. Cancers. 2018; 10(2), 56.
- 7- Abbink K, Zusterzeel PL, Geurts-Moespot AJ et al. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients. Tumour Biol. 2018; 40(2):1010428318757103
- 8- Epstein, E., Blomqvist, L. (2014, July). Imaging in endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 28(5):721-39.
- 9- Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Cancro ginecológico. Consensos Nacionais. 2016.
- 10- Mota F. Cancro do endométrio. Compêndio de Ginecologia Oncológica. Lisboa: Lidel, 2012.
- 11- Longo R, Gamelon-Benichou C, Elias-Matta C et al. An Unusual Solitary Metatarsal Metastasis from an Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma. AM J Case Rep. 2015; 16:473-7.
- 12- Meohas W, Probstner D, Vasconcellos RAT et al. Metástase óssea: revisão da literatura. Rev. bras. cancerol. 2005; 51(1): 43-47.